

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 19820131152987

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

细胞局域钙信号 Puff 动力学研究

The Study of Intracellular Local Ca^{2+} Puffs Dynamics

陈 圆

指导教师姓名: 帅建伟 教 授

专 业 名 称: 电子与通信工程

论文提交日期: 2016 年 月

论文答辩时间: 2016 年 月

学位授予日期: 2016 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2016 年 月

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

厦门大学博硕士论文摘要库

摘要

钙离子 (Ca^{2+}) 是细胞内普遍存在的第二信使, 控制着细胞大部分的生理过程。作为局域钙信号, puff 信号主要是由于内质网上同一集团内的 IP_3R 通道协同打开, 释放钙离子形成的。Puff 信号不仅可以实现局域钙信号的功能也可以激发全局信号钙波的产生。虽然 puff 信号已经被系统地研究, 但是对于静息钙浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$) 对 puff 动力学的调控机制还不是很清楚。

本文我们主要建立了一个 puff 模型来讨论 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 对 puff 动力学的影响。模型主要包括一个双钙浓度的决定性方程和一个 IP_3R 通道的随机性过程。我们讨论了 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 对 puff 信号的统计学特性的影响。模型的结果显示, puff 的频率和寿命随着 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加而增加。除此之外, 我们发现了一个反常的结果: puff 的幅值和打开的最大通道数随着 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加而减小。经过进一步的研究发现, 这一反常现象的产生主要由两方面原因造成。一方面是由于 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加, 使 puff 频率增加从而减少了 puff 的恢复时间; 另一方面是由于 blip 信号的频率增加。Blip 信号的产生会导致通道处于抑制状态因而阻止相邻 puff 之间的恢复过程。随着 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加, 更多的 blip 事件产生导致更多的通道处于抑制状态, 只有少数的通道可供打开形成 puff 信号。本文研究首次指出, blip 信号对 puff 幅值有一种抑制效应。我们认为 blip 信号通过对 puff 信号的动力学调制, 对全局钙信号的产生有重要的影响。

关键词: 内质网; 静息钙浓度; puff 信号; blip 信号; 抑制效应

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

The calcium ions (Ca^{2+}) act as a ubiquitous cellular messenger capable of regulating a wide variety of cellular processes. As local signals, calcium puffs arise from the concerted opening of a few nearby inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP_3R) channels to release Ca^{2+} ions from the endoplasmic reticulum (ER). Puffs serve both local signaling functions and trigger global Ca^{2+} waves. Although Ca^{2+} puffs have been well studied, little is known about the modulation of cytosolic basal Ca^{2+} concentration ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$) on puff dynamics.

In this paper we consider a puff model consisting of a deterministic scheme for two-level $[\text{Ca}^{2+}]$ and a stochastic description for IP_3R channels to study how the statistical properties of puffs are modulated by $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$. Although the puff frequency and lifetime trivially increase with the increasing $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$, an unexpected observation is that the puff amplitude and the maximum open channel number in puff show decreasing relationship with the increasing $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$. The underlying dynamics are related not only to the increasing puff frequency which gives a shorter recovery time, but also to the increasing blip with only one channel open. We indicate that Ca^{2+} blips cause the channels inhibited and prevent their recovery during inter-puff intervals. With increasing $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$, more blips occur to generate more channels inhibited, leaving less channels available for puff events. This study shows that the blips may play some relevant roles in global Ca^{2+} waves through modulating puff dynamics.

Key words: Endoplasmic reticulum; Basal Ca^{2+} concentration; Puff; Blip; Inhibition effect

厦门大学博硕士论文摘要库

目录

第一章 钙信号生物学背景	1
1.1 钙离子	1
1.2 细胞内的钙库	1
1.2.1 内质网	1
1.2.2 线粒体	2
1.3 钙信号机制	3
1.4 主要的钙通道介绍	4
1.4.1 IP ₃ R 通道和 RYR 通道	4
1.4.2 钙结合蛋白	6
1.4.3 钙泵	7
1.5 钙信号研究	7
1.6 本章小结	9
第二章 相关数学基础及模型研究	11
2.1 相关数学基础	11
2.1.1 质量作用定律	11
2.1.2 米氏方程和希尔函数	12
2.1.3 马尔科夫过程	15
2.1.4 参数优化	15
2.2 IP ₃ R 通道和内质网 Ca ²⁺ 模型的研究	20
2.2.1 DeYong-Keizer 模型	20
2.2.2 Li- Rinzel 模型	25
2.2.3 Rudiger-Shuai 模型	26

2.2.4 Qi 局域钙模型	28
2.2.5 Cao 局域钙模型	29
2.3 本文的主要研究内容	30
2.4 本章小结	30
第三章 局域钙信号 puff 的动力学研究	33
3.1 引言	33
3.2 理论模型	33
3.2.1 IP ₃ R 通道模型参数拟合	34
3.2.2 内质网调控 Ca ²⁺ 模型	36
3.3 模拟结果	39
3.3.1 局域钙信号 puffs	40
3.3.2 IP ₃ R 集团和[IP ₃] 大小对 puff 动力学的影响	42
3.4 讨论	44
3.5 本章小结	45
第四章 Blip 对 puff 动力学的抑制效应	47
4.1 引言	47
4.2 理论模型	47
4.3 模拟结果	49
4.3.1 静息钙浓度对 puff 动力学的影响	49
4.3.2 亚基状态的概率分布	51
4.3.3 门控通道的具体行为过程	53
4.3.4 Blip 信号抑制效应	55
4.4 讨论	56
4.5 本章小结	57

第五章 总结与展望	59
参考文献	61
硕士期间发表的文章	67
致谢.....	69

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Contents

Chapter 1	Biological Background of Calcium Signals.....	1
1.1	Calcium Ions	1
1.2	Calcium Store.....	1
1.2.1	Endoplasmic Reticulum	1
1.2.2	Mitochondria	2
1.3	Ca ²⁺ Signalling Systems	3
1.4	Calcium Channels.....	4
1.4.1	IP ₃ R Channels and RYR Channels.....	4
1.4.2	Calcium Binding Protein	6
1.4.3	Calcium Pump	7
1.5	Researches on Calcium Signallings.....	7
1.6	Summary	9
Chapter 2	Basic Knowledge of Mathematics and Model Researches	
	11
2.1	Basic Knowledge of Mathematics	11
2.1.1	The Law of Mass Action	11
2.1.2	Michaelis-Menten Equation and Hill Function	12
2.1.3	Markov Process	15
2.1.4	Parameter Optimization.....	15
2.2	Researches in IP ₃ R Models and Ca ²⁺ Models in ER	20
2.2.1	DeYong-Keizer Model	20
2.2.2	Li- Rinzel Model	25

2.2.3	Rudiger-Shuai Model	26
2.2.4	Qi Model in Local Calcium.....	28
2.2.5	Cao Model in Local Calcium	29
2.3	Main Contents of this Article	30
2.4	Summary	30
Chapter 3	The Study of Local Ca^{2+} Puffs Dynamics.....	33
3.1	Introduction	33
3.2	Model	33
3.2.1	Parameter Fitting of IP_3R Model.....	34
3.2.2	Ca^{2+} Model in ER	36
3.3	Results.....	39
3.3.1	Local Calcium Puffs.....	40
3.3.2	Effects of Cluster Size and $[\text{IP}_3]$ on Puff Dynamics	42
3.4	Discussion	44
3.5	Summary	45
Chapter 4	Inhibition Effect of Ca^{2+} Blips on Puff Dynamics	47
4.1	Introduction	47
4.2	Model	47
4.3	Results.....	49
4.3.1	Effects of basic $[\text{Ca}^{2+}]$ on Puff Dynamics	49
4.3.2	Probability Distributions of Subunits States	51
4.3.3	Detailed Behaviors of the Gating Channels	53
4.3.4	Inhibition Effect of Ca^{2+} Blips	55
4.4	Discussion	56

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.